

METHOD OF MANUFACTURING PLASMA FROM WHICH LOW SPECIFIC WEIGHT LIPOPROTEIN

Patent number: JP5269203
Publication date: 1993-10-19
Inventor: KURODA TORU; others: 01
Applicant: ASAHI CHEM IND CO LTD
Classification:
- international: A61M1/36; B01J20/26
- european:
Application number: JP19920355447 19921221
Priority number(s):

Report a data error here

Abstract of JP5269203

PURPOSE: To provide a manufacture of purifying plasma which may be widely used in general, which may selectively absorb specific weight lipoprotein with a high degree of efficiency with less nonselective absorption, which is safe, with which sterilization may be made simply, and which is suitable for purification and reproduction of plasma.

CONSTITUTION: A method of producing plasma, comprises of the steps of using an adsorbent in which chain polyanion having a molecular weight of more than 5,000, in which more than one functional group exhibiting a negative charge in plasma, per 200 molecular weight, is coupled to the outer surface of a water- insoluble carrier, and having a negative charge density of more than 1eq/ml but less than 1meq/ml so that low specific weight lipoprotein is selectively removed from plasma containing the low specific weight lipoprotein.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-269203

(43)公開日 平成5年(1993)10月19日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/36	3 3 3	7720-4C		
B 0 1 J 20/26		H 7202-4G		

審査請求 有 発明の数 1(全 6 頁)

(21)出願番号	特願平4-355447	(71)出願人	000000033
(62)分割の表示	特願昭58-220532の分割		旭化成工業株式会社
(22)出願日	昭和58年(1983)11月25日		大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
		(72)発明者	黒田 徹
			静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
		(72)発明者	山脇 直邦
			静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 清水 猛

(54)【発明の名称】 低比重リボ蛋白質を除去した血漿を製造する方法

(57)【要約】

【目的】 一般的に普及可能であり、低比重リボ蛋白質を高い効率で選択的に吸着し、非選択的な吸着が少なく、安全性があり、滅菌操作も簡単に行うことができる、血漿の浄化あるいは再生に適した浄化血漿の製造方法を提供する。

【構成】 血漿中で負電荷を示す官能基を、分子量200当たりに1個以上有する分子量が5000以上の鎖状ポリアニオンが水不溶性担体の表面に結合されてなり、その負電荷密度が1 μ eq/ml以上、1 meq/ml以下である吸着材を用いて、低比重リボ蛋白質を含む血漿から、低比重リボ蛋白質を選択的に除去した血漿を得る方法。

【特許請求の範囲】

血漿中で負電荷を示す官能基を、分子量200当たりに1個以上有する分子量が5000以上の鎖状ポリアニオンが水不溶性担体の表面に結合されてなり、その負電荷密度が $1\mu\text{eq}/\text{ml}$ 以上、 $1\text{meq}/\text{ml}$ 以下である吸着材を、血漿入口および出口を有するカラム内に隔設された2枚の吸着材漏出防止フィルターの間に50～400ml充填してなる吸着装置に、低比重リポ蛋白質を含む血漿を断続的に通液し、低比重リポ蛋白質を選択的に除去した血漿を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血漿脂質の増加に起因する各種疾患と密接な関係を持つと考えられている低比重リポ蛋白質を選択的に除去した血漿の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】周知の如く、血液中の脂質、特に低比重リポ蛋白質の増加は、動脈硬化の原因あるいは進行と密接な関係を持っていると考えられている。動脈硬化が進むと心筋梗塞、脳梗塞等循環器系の重篤な症状に陥る可能性が非常に高くなり、死亡率も高い。そこで、血液、血漿等の体液成分から低比重リポ蛋白質を選択的に吸着除去することによって、上記の如き疾患の進行を防止し、症状を軽減せしめ、さらには治癒を早めることが期待されていた。

【0003】上記目的に使用可能な既存の技術には、アガロースゲルにヘパリンを固定化した吸着材による吸着 (Lupien, P-J, et.al. : A new approach to the management of familial hypercholesterolemia. Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography. Lancet, 2 : 1261 ~ 1264, 1976.)、およびガラスパウダーまたはガラスビーズを用いたクロマトグラフィー (Carlson, L.A. : Chromatographic separation of serum Lipoprotein on glass powder columns. Description of the method and some applications. Clin. Chim. Acta, 5 : 528 ~ 538, 1960.) がある。

【0004】しかしながら、ヘパリンをアガロースに固定した吸着材は、低比重リポ蛋白質に選択的吸着能を示すものの吸着能力が充分でなく、また、担体にアガロースを用いているため、機械的強度が不十分で取扱性、操作性が悪く、体液を流した場合の目づまりが起り易く、また、滅菌操作によるボアの破壊があり、非常に使い難いものであった。また、ガラスパウダーやガラスビーズを用いる方法は、吸着能力が低く、その上、吸着選択性が低いという欠点があり、実用的でなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記の如き従来技術に基づく吸着操作の問題点を鑑み、一般

的に普及可能であり、低比重リポ蛋白質を高い効率で選択的に吸着し、非選択的な吸着が少なく、安全性があり、滅菌操作も簡単に行うことができる、血漿の浄化あるいは再生に適した浄化血漿の製造方法を提供しようとするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的に沿って鋭意研究した結果、分子中に負電荷を示す官能基を多数個持ち、分子量が比較的大きい鎖状ポリアニオンを表面に有し、かつ、その負電荷密度が特定の範囲にある吸着材が、驚くべきほど高い効率で低比重リポ蛋白質を吸着し、非選択的な吸着が少なく、かつ、血液の凝固、線溶系、補体系を活性化することが少ないことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、血漿中で負電荷を示す官能基を、分子量200当たりに1個以上有する分子量が5000以上の鎖状ポリアニオンが水不溶性担体の表面に結合されてなり、その負電荷密度が $1\mu\text{eq}/\text{ml}$ 以上、 $1\text{meq}/\text{ml}$ 以下である吸着材を、血漿入口および出口を有するカラム内に隔設された2枚の吸着材漏出防止フィルターの間に50～400ml充填してなる吸着装置に、低比重リポ蛋白質を含む血漿を断続的に通液し、低比重リポ蛋白質を選択的に除去した血漿を製造する方法である。

【0008】本発明で対象とする吸着物質は、低比重リポ蛋白質であるが、より詳細に説明すると、分子量が 2.2×10^5 から 3.5×10^6 、水和密度が 1.003 から 1.034 (g/ml)、浮上係数 (1.063) が 0 から $2.0 \times 10^{-13} \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ 、直径が 20.0 から 30.0 nm のリポ蛋白 (SCA NU, A.M. : plasma lipoproteins : an introduction.

"The Biochemistry of Atherosclerosis" ed. by SC ANU A.M., 1979, P.3 ~ 8, による) を言う。これより比重の小さいリポ蛋白、すなわち、浮上係数 (1.063) が $2.0 \times 10^{-13} \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ より大きいリポ蛋白質は吸着されてもよいが、比重の高い高比重リポ蛋白は吸着されないことが好ましい。

【0009】本発明で言うポリアニオン部とは、1分子の分子量が5000以上であり、1分子中に負電荷を示す官能基、すなわち、スルホン酸基や硫酸基など血漿中で負電荷を示す官能基を多数個持つものを言う。例示すると、ポリビニルスルホン酸、ポリビニリン酸等のビニル系合成ポリアニオン、ポリスチレンスルホン酸、ポリスチレンリン酸等のスチレン系ポリアニオン、デキストラン硫酸などの硫酸各糖のポリアニオン、ポリタウリン等のペプチド系ポリアニオン、RNA、DNA等の核酸系ポリアニオンやポリリン酸、ポリホスフェイトエステル、ポリ- α -メチルスチレンスルホン酸などのポリアニオンがあげられる。

【0010】中でも合成することによって得られるポリ

アニオンは、その化学的安定性に優れ、高圧蒸気滅菌、 γ 線滅菌、エチレンオキサイド滅菌等に対しても安定なものを得易く、また、分子量の調節も比較的簡便に行える等の点で天然の物より優れ、推奨できる。また、合成により得られるポリアニオンの場合、天然の多糖類にみられるような補体の活性化を起こし難いポリアニオンが容易に得られるため好ましい。さらに、ビニル系アニオンのように、担体に対して直接グラフト重合を行えるものは、担体に対して分子量の大きいポリアニオンを高保持量で固定することができる点で、より好ましい結果を与える。

【0011】また、吸着目的物質である低比重リボ蛋白質は、直径が約200Åという巨大なリボ蛋白質であるため、ポリアニオンの構造は鎖状構造であることが好ましく、吸着材表面から長く伸びている方が好ましい。また、鎖状ポリアニオン中の負電荷密度は、分子量200当たりになくとも1個あるのが好ましい。さらに好ましくは、分子量70から150の単位に1個あるのが望ましい。ここで言う分子量には、負電荷を示す官能基の分子量も含む。鎖状ポリアニオンの分子量は、小さくなると低比重リボ蛋白質をあまり吸着しなくなるので、5000以上が好ましく25000~1000000の範囲がより望ましい。鎖状ポリアニオンが持つ多数個の負電荷を示す官能基が、低比重リボ蛋白質の多数点を認識することにより、強いクーロン力で低比重リボ蛋白質を結合すると考えられる。

【0012】負電荷の密度は吸着材1ml当たり1 μ eqから1meqの範囲が低比重リボ蛋白質の吸着性能が良く、吸着選択性が良く、凝固線溶系、補体系への影響が少ない適当な範囲である。1 μ eq/mlより負電荷密度が低くなると、低比重リボ蛋白質の吸着能力が実用性能に満たず、1meqを超えると非選択的な吸着が増え、凝固線溶系、補体系に悪影響を与える。より好ましい範囲は5 μ eq/mlから700 μ eq/ml、さらに好ましいのは10 μ eq/mlから500 μ eq/ml、より望ましくは20 μ eq/mlから300 μ eq/mlである。負電荷密度の測定は、通常の陽イオン交換樹脂のイオン交換容量測定方法に準じて行うことができる。

【0013】本発明吸着材を製造する方法は、例えば、担体を活性化し、鎖状合成ポリアニオンをその片末端で共有結合させる方法、担体にアニオンモノマーをグラフト重合させ、ポリアニオンのグラフト鎖を形成する方法などが挙げられる。担体は、5000以上の分子量を持つポリアニオンを負電荷密度で1 μ eq/mlから1meq/mlの範囲で固定できればよく、親水性担体、疎水性担体のいずれも使用できるが、疎水性担体を用いる場合には、時に担体へのアルブミンの非特異的吸着が生じるため、親水性担体の方が好ましい結果を与える。

【0014】不溶性担体の形状は、粒子状、繊維状、中空糸状、膜状等いずれの公知の形状も用いるが、50

00以上の分子量を持つ鎖状ポリアニオンの保持量、吸着材としての取扱い性よりみて、粒子状、繊維状のものが好ましい。

【0015】粒子状担体としては、平均粒径25 μ mないし2500 μ mの範囲にあることが好ましい。平均粒径はJIS-Z-8801に規定されるフルイを用いて流水中で分級した後、各級の上限粒径と加減粒径の中間値を各級の粒径とし、その重量平均として平均粒径を算出する。また、粒子形状は、球形が好ましいが、特に限定されるものではない。平均粒径が2500 μ m以上では、低比重リボ蛋白質の吸着量および吸着速度が低下するし、25 μ m以下では、凝固系の活性化、血球粘着をおこしやすい。用いる粒子状担体としては、アガロース系、デキストラン系、セルロース系、ポリアクリルアミド系、ガラス系、シリカ系活性炭系等が挙げられるが、ゲル構造を有する親水性担体が良好な結果を与える。また、通常固定化酵素、アフィニティクロマトグラフィーに用いられる公知の担体は、特別な限定なく使用することができる。ここで、担体の蛋白質排除限界分子量は200万以上あることが必要であり、250万から1000万が好ましく、300万から700万の範囲にあるのが好ましい。これを細孔の平均孔径で示すと200Åないし3000Å、より好ましくは250Åないし700Åの範囲、望ましくは300から650Åの範囲にあるものである。

【0016】粒子状担体としては、多孔性粒子、特に多孔性重合体を用いることもできる。本発明で用いられる多孔性重合体粒子は、5000以上の分子量を持つポリアニオンを負電荷密度で1 μ eq/mlから1meq/mlの範囲で固定化しうるものであり、重合体組成は、ポリアミド系、ポリエステル系、ポリウレタン系、ビニル化合物の重合体等、多孔性構造をとりうる公知の重合体を用いることができるが、特に親水性モノマーにより親水化したビニル化合物系多孔性重合体粒子が好ましい結果を与える。

【0017】本発明に用いられる吸着材は、血液を流したときに目詰まりが起こらないことが必要である。したがって、本発明に用いられる担体は硬質担体であることが好ましく、合成高分子担体、無機担体等が好ましく用いられる。ここで言う硬質担体とは、外力を加えたとき、担体の物性値が一定値以上を保持するものを言うが、具体的には、ゲルを直径10mm、長さ50mmの容器に充填し、通水するとき、カラムの入口圧力と出口圧力との差が200mmHgの状態でゲルの体積減少率が10%以下であるのが好ましい。

【0018】前記多孔性構造は、平均孔径200Åないし3000Åの範囲にあるのが好ましいが、平均孔径が小さすぎる場合には、吸着される低比重リボ蛋白質の量が少なく、大きすぎる場合には、重合体粒子の強度が低下し、かつ表面積が減少するため実用的ではない。表面

積は少なくとも $10\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることが好ましく、 $55\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることがさらに好ましい。望ましくは $100\text{ m}^2/\text{g}$ 以上である。

【0019】平均孔径の測定は水銀圧入式ポロシメーターによる。この方法は、多孔性物質に水銀を圧入してゆき、侵入した水銀量から気孔量を、圧入に要する圧力から孔径を求める方法であり、 40 \AA 以上の孔を測定することができる。本発明の孔とは、孔径が 40 \AA 以上の表面からの連通孔と定義する。平均孔径は、孔径を r 、ポロシメーターで測定した累積気孔量を V としたとき、 $dv/d\log r$ の値が最大となるときの r の値とする。

【0020】繊維状担体を用いる場合には、その繊維径が $1\text{ }\mu\text{m}$ ないし $50\text{ }\mu\text{m}$ 、より好ましくは $5\text{ }\mu\text{m}$ から $25\text{ }\mu\text{m}$ の範囲にあるものがよい。繊維径が大きすぎる場合には、低比重リボ蛋白質の吸着量および吸着速度が低下するし、小さすぎる場合には、凝固系の活性化、血球粘着、目づまりをおこしやすい。用いる繊維状担体としては、再生セルロース系繊維、ナイロン、アクリル、ポリエステル等公知の繊維を一般に用いることができる。

【0021】 5000 以上の分子量を持つ鎖状ポリアニオンを不溶性担体の表面に固定する方法は、共有結合、イオン結合、物理吸着、包埋あるいは重合体表面への沈殿不溶化等あらゆる公知の方法を用いることができるが、鎖状ポリアニオンの溶出性から考えると、共有結合により、固定、不溶化して用いることが好ましい。そのため通常固定化酵素、アフィニティクロマトグラフィーで用いられる公知の担体の活性化方法、リガンドとの結合方法、および担体を幹ポリマーとし、鎖状ポリアニオンを枝とするグラフト重合の手法を用いることができる。

【0022】活性化方法を例示すると、ハロゲン化シアン法、エピクロルヒドリン法、ビスエポキシド法、ハロゲン化トリアジン法、プロモアセチルブロミド法、エチルクロロホルマート法、 $1, 1'$ -カルボニルジイミダゾール法等をあげることができる。本発明の活性化方法は、リガンドのアミノ基、水酸基、チオール基等の活性水素を有する求核反応基と置換および/または付加反応できればよく、上記の例示に限定されるものではないが、化学的安定性、熱的安定性等を考慮すると、エポキシドを用いる方法が好ましく、特にエピクロルヒドリン法が推奨できる。また、シリカ系、ガラス系等のシランール基を持つ担体については、各種シランカップリング剤が好ましく用いられる。

【0023】グラフト重合法を例示すると、連鎖移動法、乳化重合法、セリウム塩、過硫酸塩-ハロゲン化リチウム、過酸化水素-金属塩等各種開始剤を用いたグラフト重合法、パーエステル基、メルカプト基、ジアゾ基等の官能基を有するポリマーによるグラフト重合法、空気またはオゾン酸化によるグラフト重合法、放射線グラ

フト法などがあげられるが、中でも水酸基、チオール、アルデヒド、アミンなどの還元性基を有する担体に、セリウム塩、鉄塩などを開始剤としてアニオンモノマーをグラフト重合して行く方法が簡便であり、推奨できる。また、グラフト重合の系は、比較的分子量の大きいポリアニオンを担体の内部まで固定できるので好ましく用いられる。

【0024】担体に、 5000 以上の分子量を持つ鎖状ポリアニオンを2種類以上結合させてもさしつかえない。以上、本発明に用いられる吸着材の製造方法を例示して、少なくとも 5000 の分子量を持つポリアニオンを $1\text{ }\mu\text{eq}/\text{ml}$ から $1\text{ meq}/\text{ml}$ の負電荷密度で担体に結合する方法について詳細に説明したが、本発明の吸着材は、これに限定されるものではない。

【0025】例えば、 5000 以上の分子量を持つ鎖状ポリアニオンを有する重合性モノマーを用いて重合（共重合）する方法、 5000 以上の分子量を持つポリアニオンを活性化した後担体と結合する方法等も採用することができる。本発明に用いられる低比重リボ蛋白質吸着材は、血液の導出入口を備えた容器内に充填保持されて使用される。

【0026】図面において、1は本発明に用いられる低比重リボ蛋白質吸着材を納めてなる吸着装置の一例を示すものであり、円筒2の一端開口部に、内側に吸着材漏出防止フィルター3を張ったバックリング4を介して血液導入口を有するキャップ6をネジ嵌合し、円筒2の他端開口部に内側に吸着材漏出防止フィルター3'を張ったバックリング4'を介して血液導出口7を有するキャップ8をネジ嵌合して容器を形成し、フィルター3および3'の間に吸着材を充填保持させて吸着材層9を形成してなるものである。

【0027】吸着材層9には、前述の低比重リボ蛋白質吸着材を単独で充填してもよく、他の吸着材と混合もしくは積層してもよい。他の吸着材としては、例えば幅広い吸着能を有する活性炭のようなものを用いることができる。これにより吸着材の相乗効果によるより広範な臨床効果が期待できる。吸着材層9の容積は、体外循環に用いる場合、 $50\sim 40\text{ ml}$ 程度が適当である。本発明の方法を体外循環という形で行う場合には、大略次の二通りの方法がある。一つには、体内から取り出した血液を遠心分離器もしくは膜型血漿分離器を使用して、血漿成分と血球成分とに分離した後、血漿成分のみを該装置に通過させ、浄化した後、血球成分と合わせて体内にもどす方法であり、他の一つは体内から取り出した血液を直接該装置に通過させ、浄化する方法である。

【0028】また、血液もしくは血漿の通過速度については、該吸着材の吸着能率が非常に高いため、吸着材の粒度を粗くすることができ、また充填度を低くできるので、吸着材層の形状の如何にかかわらず、高い通過速度を与えることができる。そのため多量の体液処理をす

ることができる。本発明の方法においては、低比重リボ蛋白質を含む血液は前述の吸着装置に断続的に通液される。断続的な通液には以下に例示するような様々なメリットがある。

【0029】まず、断続的な通液と通液の間には、吸着量が飽和に達し失活した吸着材を再生することができる。この場合、被処理血液が連続的に処理されるように同じ吸着装置を2個以上準備し、常に1個の吸着装置に被処理血液を通液し、他の吸着装置を再生または再生準備の状態に置くようにすると効率的な浄化血漿の製造が実現できる。

【0030】また、通常、被処理血液中に含まれている低比重リボ蛋白質の量は処理前には正確に把握できないから、吸着装置の処理能力と被処理血液の量、および被処理血液中の低比重リボ蛋白質の量とのバランスを処理操作前に知ることは難しい。それ故吸着装置の処理能力を遙かに下回る量の血液を処理しただけで吸着装置を捨ててしまったり、反対に吸着装置の処理能力を超える量の被処理血液を通液してしまい、吸着材が被処理血液中に含まれている低比重リボ蛋白質を吸着しきれないこともあり得る。

【0031】このような不都合を回避するために、被処理血液を吸着装置に断続的に通液し、断続的な通液と通液の間に適宜吸着装置の血液出口側から出てくる血漿中に低比重リボ蛋白質が残存していないかをチェックするなどして、吸着装置の処理能力を確認すれば、結局は被処理血液を再度吸着操作にかけるといった手間を省き、しかも、貴重な被処理血液に吸着材との接触というダメージを与える回数を減らし、その上、吸着装置もその能力を無駄なく利用されることになるので、低比重リボ蛋白質が除去された血漿を短時間に効率的に製造することができる。

【0032】

【発明の効果】本発明に用いられる吸着材は、以上述べてきたように血液中の低比重リボ蛋白質を高率かつ選択的に吸着除去し、該吸着材を用いた吸着装置は非常にコンパクトであると共に簡便かつ安全である。そして、血漿蛋白中の他の成分を非選択的に吸着することが少なく、高い効率で低比重リボ蛋白質を吸着でき、さらに凝固線溶、補体系を活性化することが少ない。本発明は、高脂血症等の血液の浄化、再生に適用可能であり、高脂血症に起因した疾患の安全で確実な治療法としても有効である。

【0033】

【実施例】以下実施例により、本発明の実施の態様をより詳細に説明する。

実施例1

酢酸ビニル100g、トリアリルイソシアヌレート41.4g (X=0.40)、酢酸エチル100g、ヘプタン100g、ポリ酢酸ビニル(重合度500)7.5

gおよび2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル3.8gよりなる均一混合液と、ポリビニルアルコール1重量%、リン酸二水素ナトリウム二水和物0.05重量%およびリン酸水素二ナトリウム十二水和物1.5重量%を溶解した水400mlとをフラスコに入れ、十分攪拌したのち65℃で18時間、さらに75℃で5時間加熱攪拌して懸濁重合を行い、粒状共重合体を得た。濾過水洗、ついでアセトン抽出後、カセイソーダ46.5gおよびメタノール2リットルよりなる溶液中で40℃で18時間、共重合体のエステル交換反応を行った。得られたポリビニルアルコールゲルの平均粒子径は98μm、排除限界分子量は480万であった。

【0034】このゲル1容に対して、スチレンスルホン酸(分子量184あたりに1個のスルホン酸基を持つ)を5w/v%を溶解したメタノール溶液10容を加え、γ線25kGyを照射してポリビニルアルコール表面にポリスチレンスルホン酸を放射線重合して吸着材を得た。得られた吸着材の負電荷密度は58μeq/ml、ポリスチレンスルホン酸の分子量は約5,500であった。

【0035】得られた吸着材を用いて、以下のようにコレステロール吸着能力を測定した。総コレステロール濃度235mg/dlの血漿6容に吸着材1容を加え、37℃で2時間反応させた。反応前後の総コレステロール減少量より求めた吸着材の吸着能力は、吸着材1mlあたり14.2mgであった。かくして得られた吸着材を200ppmのピロ亜硫酸ナトリウム緩衝液と共に、図面に示したのと同様の、血漿の流入口と流出口とを有する容器に充填して高圧蒸気滅菌して、吸着器を試作した。吸着器に充填できた吸着材の量は10mlであった。

【0036】吸着器に、総コレステロール濃度235mg/dlの血漿20mlを0.5ml/分で灌流した。この時の吸着器流出血漿中の総コレステロール濃度は2.0mg/dlであり、コレステロールの吸着性は非常に高かった。その後、血漿の灌流を中断して、30mlの生理食塩液(薬局法)で吸着器を洗浄した後、4℃で2日間保存した。保存後、上記と同様にして総コレステロール濃度235mg/dlの血漿20mlを灌流した。この時の吸着器流出血漿中の総コレステロール濃度は4.6mg/dlであり、保存前と同様高いコレステロール吸着能力を示した。このようにコレステロールの吸着性は、保存前後で安定して高値であり、かつ吸着材の吸着能力を無駄にすることなく利用できた。

【0037】実施例2

実施例1で用いた吸着器と同様の吸着器を用いて実施した。吸着器に、総コレステロール濃度250.7mg/dlの血漿100mlを0.5ml/分で灌流した。灌流当初の吸着器流出血漿中の総コレステロール濃度は0.2mg/dlであり、高い吸着性能を発揮していたが、血漿およそ50mlを灌流した頃より、吸着器流出血漿中の総コレス

テロールは徐々に高値となり、血漿100mlを灌流したときには、吸着材前後での総コレステロールの減少は見られなかった。

【0038】次に、血漿の灌流を中断し、生理食塩液50mlをこの吸着器に0.5ml/分で灌流した後、5%塩化ナトリウム水溶液10mlを0.5ml/分で灌流して吸着材に吸着したLDLコレステロールを遊離した。遊離後、生理食塩液50mlをこの吸着器に0.5ml/分で灌*

*流し、再度総コレステロール濃度250.7mg/dlの血漿50mlを0.5ml/分で灌流した。この時吸着器流出血漿中の総コレステロール濃度は0.4mg/dlであり、再び高い吸着性能を発揮した。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に用いられる低比重リポ蛋白質吸着材を使用した吸着装置の1例を示す断面図である。

【図1】

